

Device for transdermal administration of active substances, with a plurality of micro needles or blades on a plaster for penetration of the outer skin layer, is provided with a biocidal agent

Patent number: DE10065168
Publication date: 2002-07-11
Inventor: BRACHT STEFAN (DE); BERTHOLD ACHIM (DE);
THEOBALD FRANK (DE); FALKENHAUSEN
CHRISTIAN VON (DE)
Applicant: LOHMANN THERAPIE SYST LTS (DE)
Classification:
- international: A61M37/00
- european: A61M37/00
Application number: DE20001065168 20001223
Priority number(s): DE20001065168 20001223

Abstract of DE10065168

The device for transdermal administering of active substances, with a plurality of micro needles or blades (3) on a plaster (1, 2) for penetration of the outer skin layer, is provided with a biocidal agent.

.....
Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

THIS PAGE BLANK (USPTO)



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 100 65 168 A 1**

⑤ Int. Cl.⁷:
A 61 M 37/00

⑳ Aktenzeichen: 100 65 168.2
㉑ Anmeldetag: 23. 12. 2000
㉒ Offenlegungstag: 11. 7. 2002

DE 100 65 168 A 1

㉑ **Anmelder:**
LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, 56626
Andernach, DE

㉒ **Erfinder:**
Berthold, Achim, Dr., 64291 Darmstadt, DE; Bracht,
Stefan, Dr., 56299 Ochtendung, DE; Theobald,
Frank, Dr., 53498 Bad Breisig, DE; Falkenhausen,
Christian von, Dr., 53340 Meckenheim, DE

⑤⑤ **Entgegenhaltungen:**
DE 195 25 607
US 54 74 797

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ **Nadelpflaster mit vermindertem Infektionsrisiko**

⑤⑦ Die Erfindung besteht in einer Vorrichtung zur transdermalen Abgabe von Wirkstoffen, umfassend ein den Wirkstoff führendes Reservoir, eine Vorrichtung zur Steuerung bzw. Regelung der Wirkstoffabgabe, eine Vielzahl von Mikronadeln oder -schneiden zur Penetration der äußeren Hautschicht, wobei die Nadeln hohl und/oder kompakt ausgebildet sein können, eine die Nadeln bzw. Schneiden führende Stützvorrichtung, eine haftklebende Schicht und eine Schutzschicht, die dadurch gekennzeichnet ist, daß das System ein biocides Agens enthält.

DE 100 65 168 A 1

BEST AVAILABLE COPY

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur transdermalen Abgabe von Wirkstoffen, die eine Vielzahl von Mikronadeln zur Penetration der äußeren Hautschicht enthält. Hierbei wird die systemische Wirkung der Arzneistoffe angestrebt.

Stand der Technik

[0002] In der US-A 5,474,797 ist eine Methode zur bakteriziden Beschichtung von Implantaten beschrieben. Das bakterizide Agens (im wesentlichen werden Metalle genannt) wird dabei in Form von ionisierten Atomen auf die Oberfläche des Implantates aufgetragen. Zur Erzeugung der Ionen dient eine Hochvakuumkammer, die mit einer Ionenstrahlquelle ausgestattet ist. Zunächst wird das bakterizide Agens im Hochvakuum verdampft. Der erzeugte Dampf wird dann von der Ionenstrahlquelle beschossen, um das bakterizide Agens zu ionisieren. Die erzeugten Ionen werden dann beschleunigt und schlagen sich auf der Oberfläche des Implantates nieder. Die so "trocken" erzeugte Beschichtung trägt zur therapeutischen Sicherheit der Implantate bei.

[0003] In der DE-PS 195 25 607 wird ein System zur transcornealen Freisetzung von Wirkstoffen beschrieben. Das System umfasst ein Wirkstoffreservoir, eine Vielzahl von Mikrostacheln, wobei diese unterschiedliche geometrische Formen aufweisen können, eine Energieversorgung, Mikropumpen und Mikroventile. Je nach Ausführungsform wird der Wirkstoff aktiv durch die Mikropumpen oder passiv durch die Entspannung des unter Druck befüllten Reservoirs appliziert. Die Abgaberate kann dabei mittels einer hierfür gestalteten Elektronik gezielt gesteuert werden.

[0004] In der DE-PS 195 18 932 wird eine Vorrichtung zur Perforation der Haut zur Vorbereitung der Applikation einer transdermalen Medikation beschrieben. Diese umfaßt eine Vielzahl von runden Schneiden, welche auf einer Achse gelagert und an ihrem Umfang mit einer Vielzahl von Mikroschneiden bzw. -stacheln versehen sind. Die Vorrichtung wird über die Haut gerollt und bewirkt so eine dichte Perforation der oberen Hautschichten.

Hintergrund der Erfindung

[0005] In den vergangenen Jahren hat die Verabreichung von Medikamenten mittels transdermalen therapeutischer Systeme eine steigende Bedeutung erlangt. Mit ihrer Hilfe läßt es sich erreichen, einen oder mehrere Arzneistoffe in einer vorausbestimmten Rate kontinuierlich über einen festgelegten Zeitraum an einen festgelegten Ort freizugeben. Ein derartiges transdermales System wird durch ein exaktes Behandlungsprogramm (Dosierungsprogramm) gekennzeichnet. Die transdermale Applikation erfolgt in der Weise, daß das System als Pflaster auf die Haut geklebt wird, um einen therapeutischen Effekt zu bewirken.

[0006] Ein Vorteil der transdermalen therapeutischen Systeme besteht darin, daß diese Zubereitungen eine hohe Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe bewirken. Dies ist dadurch bedingt, dass der präsystemische Verlust durch Umgehen des Verdauungstraktes stark reduziert wird. Die Wirksamkeit der Arzneistoffe ist unabhängig von der Magenentleerungsrate und der intestinalen Motilität. Die Wirkstoffzufuhr kann durch einfaches Entfernen der Zubereitung von der Haut jederzeit abgebrochen werden. Die Plasmakonzentration kann ohne Spitzen und Täler im therapeutischen Bereich eingestellt werden, d. h. schwankende Blutspiegel werden vermieden. Infolgedessen zeichnet sich die Zubereitung durch eine Steuerbarkeit des Absorptionsgeschehens aus.

[0007] Mit den TTS läßt sich eine hohe Zuverlässigkeit der Therapie bei Befolgung des Therapieplans durch den Patienten (Patientenakzeptanz, sog. compliance) erreichen, da die Applikationsfrequenz im Vergleich zu konventionellen oralen Arzneiformen stark vermindert ist und Nebenwirkungen seltener auftreten. Ferner kann die applizierte Wirkstoffmenge in der Regel vermindert werden. Somit sind dosisabhängige Nebenwirkungen ebenfalls vermindert oder werden gar vermieden. Daraus resultiert eine erhöhte Therapiesicherheit.

[0008] Daneben ist die transdermale Applikation dann sinnvoll, wenn bei oraler Gabe ein großer Wirkstoffanteil bei der ersten Passage durch die Schleimhäute des Magen-Darm-Kanals metabolisiert und/oder durch die Leber zurückgehalten wird (First-Pass-Effekt), wenn der Wirkstoff empfindlich gegenüber pH-Wert-Änderungen oder Enzymen ist und/oder wenn der Wirkstoff eine niedrige Plasmahalbwertszeit besitzt. Ferner läßt sich durch eine transdermale Verabreichung eine Irritation der Magen- und Darm-schleimhaut vermeiden. Demgegenüber sind Stoffe mit hoher Allergisierungsrate sowie solche, die lokal irritierend wirken, für die transdermale Verabreichung ungeeignet. Werden die Grundvoraussetzungen erfüllt, dann ist die transdermale Applikation für einige Substanzen besser als die orale Gabe geeignet.

[0009] TTS sind durch eine definierte Wirkstoffbeladung gekennzeichnet. Da die Wirkstoffe bei den meisten Systemen (ausgenommen sind beispielsweise auf elektrophoretischen Vorgängen basierende Systeme) durch passive Diffusion in die darunterliegenden Hautareale gelangen, muss die Wirkstoffbeladung des TTS hoch genug sein, um ein deutliches Diffusionsgefälle zu erzeugen. Die definierte Wirkstoffabgabe wird auf die Tragedauer bezogen und ist unter anderem von der Größe der diffusionsaktiven Auflagefläche auf der Haut abhängig.

[0010] Ein weiterer Vorteil der transdermalen Anwendung besteht darin, daß diese auch bei Erkrankungen angewendet werden kann, bei denen eine orale Zufuhr nicht möglich ist, z. B. Tumoren im Bereich des Gastrointestinaltraktes. Auch bei häufigem Erbrechen und Schluckbeschwerden bietet sich die TTS-Therapie an. Dabei ist zu beachten, daß die Stelle der Haut, auf die das TTS aufgebracht wird, für die Wirksamkeit von Bedeutung ist, daß die Histologie, Dicke und Gefäßversorgung der Haut von Individuum zu Individuum sowie bei einem bestimmten Individuum von Körperstelle zu Körperstelle variieren und eine solche Variation die Wirksamkeit der Wirkstoffabgabe beeinflusst. Diese Einflüsse können z. B. ausgeschaltet werden, indem man die Hornhautschicht durch Behandlung der Haut an der Stelle der Verabreichung im begrenzten Ausmaß mit Hilfe von Mikronadeln temporär und reversibel perforiert und sie so als mengen- und geschwindigkeitsbestimmende Schicht ausschaltet. Dieses Vorgehen empfiehlt sich vor allem, wenn die Hautgängigkeit des Wirkstoffs nicht ausreichend ist, um die für den therapeutischen Erfolg notwendige transdermale Wirkstoffaufnahme zu gewährleisten. Andere Maßnahmen, die Hautgängigkeit des Wirkstoffs zu verbessern, sind u. a. der Einsatz chemischer Substanzen, die eine partielle, reversible und temporäre Veränderung der Hauteigenschaften (wie beispielsweise "Auflockerung" des Gewebes durch die Wirkung auf lipide Bestandteile der Haut oder durch Aufhebung von intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen der Corneoepithide, "Erhöhung der Feuchtigkeit der Haut" durch Hydratisierung polarer Bezirke auf molekularer Ebene usw.) bewirken und so die Permeation durch die Haut erleichtern, ferner das Anlegen einer elektrischen Spannung, was die Permeation geladener Moleküle erleichtert.

[0011] Aufgrund der begrenzten Permeabilität der Haut

werden bevorzugt hochwirksame Wirkstoffe, die in einer niedrigen Dosierung gegeben werden (Tagesdosen bis 10 mg), transdermal verabreicht.

[0012] Wie bereits erwähnt, besteht eine Ausgestaltung der Anwendung der TTS in der Verabreichung des Wirkstoffs mittels einer Vorrichtung zur Steuerung bzw. Regelung der Wirkstoffabgabe, die eine Vielzahl von Mikronadeln zur Penetration der äußeren Hautschicht enthält. Allerdings unterliegt die durch Mikronadeln eines Nadelpflasters perforierte Haut einem erhöhten Infektionsrisiko, da Mikroorganismen wie Viren, Bakterien oder Pilze während und/oder nach der Anwendung eines entsprechenden TTS durch die vorhandenen Verletzungen in unterliegende Gewebeschichten eindringen können. Hierdurch wird einerseits das Therapieziel gefährdet, andererseits können infektiöse Folgeschäden eintreten.

Erfindung

[0013] Die vorgenannten Schwierigkeiten und Gefahren können nun erfindungsgemäß durch die Verwendung eines bioziden Agens behoben werden.

[0014] Die Erfindung betrifft nun eine wirkstoffhaltige transdermale Vorrichtung, die einen oder mehrere Arzneistoffe in einer vorausbestimmten Rate kontinuierlich über einen festgelegten Zeitraum an einem festgelegten Ort freigibt und ein den Wirkstoff führendes Reservoir, eine Vorrichtung zur Steuerung bzw. Regelung der Wirkstoffabgabe, eine Vielzahl von Mikronadeln oder -schneiden zur Penetration der äußeren Hautschicht, eine die Nadeln bzw. Schneiden führende Stützvorrichtung, eine haftklebende Schicht und eine Schutzschicht umfaßt, wobei die Nadeln hohl und/oder kompakt ausgebildet sein können, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie ein biozides Agens enthält.

[0015] Nach einer bevorzugten Ausführungsform

a) sind die Mikronadeln bzw. -schneiden aus einem keimtötenden bzw. den Keimwuchs hemmenden Material aufgebaut bzw. mit einem solchen beschichtet und/oder

b) das Wirkstoffreservoir enthält einen keimtötenden bzw. den Keimwuchs hemmenden Stoff.

[0016] Nach weiteren bevorzugten Ausführungsformen enthalten die erfindungsgemäßen Vorrichtungen solche Wirkstoffe, die nur eine geringe Hautgängigkeit aufweisen bzw. solche, die so wirksam sind, daß eine Tagesdosis von höchstens 10 mg für die Behandlung ausreicht.

[0017] Die Mikronadeln haben z. B. eine Länge und die Schneiden eine Tiefe von 50–150 µm.

[0018] Die erfindungsgemäße Vorrichtung eignet sich z. B. gut für die Verwendung von Proteinen und/oder Peptiden für die jeweils bekannten Indikationen.

[0019] Insbesondere kommen diesbezüglich in Betracht Proteine und Peptide, die im Magen-Darm-Trakt denaturiert werden und aufgrund ihres hydrophilen Charakters eine geringe Hautgängigkeit besitzen, beispielsweise Insulin, Erythropoietin, Wachstumsfaktoren, Gonadolibesine, Ocytocin, Prolactin, Calcitonin, Parathyrin (Parathormon), Somatomedin, Melanotropin.

[0020] Ferner kommen in Betracht Wirkstoffe mit schmaler therapeutischer Breite wie Antiepileptika (z. B. Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Valproinsäure, Carbamazepin), Xanthine (z. B. Theophyllin), Herzglykoside (z. B. Digoxin, Digitoxin), Antiarrhythmika (z. B. Lidocain, Procainamid, Chinidin), Aminoglykoside (z. B. Gentamicin, Tobramycin) sowie Wirkstoffe, bei denen die Aufrechterhaltung einer bestimmten Wirkstoffkonzentration dauerhaft er-

forderlich ist, z. B. Kontrazeptiva, Antikoagulantien, Cytostatika, Antibiotika, Schmerztherapeutika wie Morphin und seine Derivate und Salze, und zwar für die jeweils bekannten Indikationen.

[0021] Geeignete biozide Agentien sind körpervertägliche Konservierungsmittel und Antiseptika (wie phenolische Substanzen, z. B. Phenol, die verschiedenen Kresole, Hexachlorophen, PHB-Ester (p-Hydroxybenzoesäureester), Thymol; organische Carbonsäuren wie Sorbinsäure, Benzoesäure; aromatische und aliphatische Alkohole wie Benzylalkohol, β-Phenylethanol, Chlorbutol, Ethanol, Isopropanol; Quecksilberverbindungen wie Phenylmercurinitrat, -borat, -acetat, Thiomersal; Stickstoffverbindungen wie Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Chlorhexidin; Desinfektionsmittel wie Oxidationsmittel, z. B. Wasserstoffperoxid, Kaliumpermanganat; Halogene und Halogene freisetzen-
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65

ende Stoffe wie Chlor, Hypochlorite, Chloramin, Iod und bodkomplexe; Merbromin; Silberverbindungen wie Silbernitrat, Sulfadiazin-Silber; Aldehyde und Aldehyde freisetzen-
ende Stoffe wie Formaldehyd, Hexamethylentetramin, Taurolidin; N-haltige Heterocyklen wie 8-Hydroxychinolin, Ethacridin, Hexetidin; Ampholytseifen wie Dodecyl-di(aminoethyl-) glycin), Antibiotika wie Erythromycin, Clindamycin oder Antimykotika wie Econazol, Bifonazol, Clotrimazol, Isoconazol, Miconazol, Oxiconazol, Tioconazol, Terconazol.

[0022] Das biozide Agens kann als eine Art Beschichtung bzw. in Form einer Legierung der Nadeln vorliegen oder zusammen mit weiteren Bestandteilen des Systems kontrolliert und kontinuierlich freigegeben werden, beispielsweise Bestandteil eines Reservoirs sein, oder für sich oder zusätzlich in Verbindung mit einer entfernbaren Schutzschicht (beispielsweise in einem Schaum, der die Applikationsfläche des TTS vor Anwendung des Systems vor Umwelteinflüssen schützt) vorliegen.

[0023] Die Erfindung wird durch die beiliegende Figur erläutert:

[0024] Fig. 1 zeigt schematisch ein dem Fachmann bekanntes typisches System, umfassend eine Rückschicht (1), ein Wirkstoffreservoir (2), welches in einer besonderen Ausführungsform der Erfindung ein keimtötendes Agens enthalten kann und ein Feld, umfassend eine Vielzahl von Nadeln (3) oder Schneiden. Diese sind beispielhaft vergrößert dargestellt: A ist eine kompakte Nadel bzw. Schneide, welche aus einem Keim (4) und einer keimtötenden Beschichtung (5) aufgebaut ist, und B eine Ausführungsform, welche hohl ausgeprägt ist und bei der die keimtötende Beschichtung außen und/oder aufgebracht ist, wobei der Wirkstoff bei A und B entlang der Nadeln aus dem Reservoir verabreicht werden kann und der Wirkstoff und/oder das keimtötende Agens bei B zusätzlich über eine Öffnung (6) aus dem System austritt.

Patentansprüche

1. Vorrichtung zur transdermalen Abgabe von Wirkstoffen, umfassend ein den Wirkstoff führendes Reservoir, eine Vorrichtung zur Steuerung bzw. Regelung der Wirkstoffabgabe, eine Vielzahl von Mikronadeln oder -schneiden zur Penetration der äußeren Hautschicht, wobei die Nadeln hohl und/oder kompakt ausgebildet sein können, eine die Nadeln bzw. Schneiden führende Stützvorrichtung, eine haftklebende Schicht und eine Schutzschicht, dadurch gekennzeichnet, daß das System ein biocides Agens enthält.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

a) die Mikronadeln bzw. -schneiden aus einem keimtötenden bzw. den Keimwuchs hemmenden

Material aufgebaut bzw. mit einem solchen beschichtet sind und/oder

b) das Wirkstoffreservoir einen keimtötenden bzw. den Keimwuchs hemmenden Stoff enthält.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das biocide Agens in Verbindung mit einer entfernbaren Schutzschicht vorliegt.

4. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff nur eine geringe Hautgängigkeit aufweist.

5. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff so wirksam ist, daß eine Tagesdosis von höchstens 10 mg ausreicht.

6. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß die Nadeln eine Länge und die Schneiden eine Tiefe von 50 bis 150 µm haben.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

BEST AVAILABLE COPY

Fig. 1

